

Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op lange termijn van geneesmiddelen tegen obesitas op het vlak van gewichtsverlies en de verbetering van de gezondheidstoestand bij personen ouder dan 18 jaar?

Duiding

J. Donders
T. Poelman

Bespreking van

Rucker D, Padwal R, Li SK. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.

Achtergrond

De huidige richtlijnen bevelen aan om geneesmiddelen tegen obesitas als adjuvans te overwegen vanaf een BMI \geq 30 of van 27 tot 29,9 in geval van co-morbiditeit. Studies met orlistat¹, sibutramine² en rimonabant³ werden eerder besproken in Minerva. Het is onbekend of deze geneesmiddelen voordelig zijn op het vlak van morbiditeit.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register, metaregister of controlled trials van december 2002 tot december 2006
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- farmaceutische firma's voor informatie over niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met een duur van minstens één jaar
- effect van geneesmiddelen tegen obesitas op gewichtsverlies, cardiovasculaire risicofactoren, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en globale mortaliteit bij volwassenen (\geq 18 jaar) met overgewicht of obesitas
- exclusie: quasi-gerandomiseerde, open label, cross-over studies, geen intention to treat analyse, abstracts van studies
- uiteindelijke selectie: zestien studies met orlistat (n=10631), tien met sibutramine (n=2623) en vier met rimonabant (n=6635).

Bestudeerde populatie

- volwassenen (2/3 tot 3/4 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50 jaar en een gemiddelde BMI van 35 tot 36 kg/m²
- inclusie van patiënten met type 2-diabetes in acht studies en van personen met minstens één cardiovasculaire risicofactor in tien studies
- exclusie in de meeste studies van personen met onder andere obesitas van endocriene oorsprong, ongecontroleerde hypertensie, psychiatrische of andere medische stoornissen, bariatrische heekkunde.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewichtsverlies versus placebo, uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van type 2-diabetes, buikontrek, BMI, systolische en diastolische bloeddruk, nuchtere glykemie en HbA_{1c} bij diabetici, lipidenwaarden
- beperkt tot resultaten met de aanbevolen doses (voor orlistat 3 x 120 mg per dag, voor sibutramine 15 mg per dag en voor rimonabant 20 mg per dag).

Resultaten

- geen gegevens over mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit
- gemiddeld gewichtsverlies versus placebo: zie tabel; verschil in gewichtsverlies met placebo bleef behouden wanneer orlistat (N= vier studies) of rimonabant (N= één studie) gedurende twee jaar ingenomen werd
- incidentie van type 2-diabetes: gedaald van 9% naar 6,2% na vier jaar behandeling met orlistat (HR 0,63; 95% BI 0,46 tot 0,86), vooral bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie bij inclusie
- naargelang het geneesmiddel werd een verbetering vastgesteld van verschillende biologische markers of van de bloeddrukwaarden
- ongewenste effecten naargelang het geneesmiddel: gastro-intestinale met orlistat; bloeddrukstijging, insomnia, nausea, droge mond en constipatie met sibutramine; psychiatrische stoornissen (angst, depressie, prikkelbaarheid, agressie) met rimonabant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orlistat, sibutramine en rimonabant leiden tot een matig gewichtsverlies, met verschillende effecten op het cardiovasculaire risicoprofiel en met elk hun specifieke ongewenste effecten.

Financiering: 27 originele studies werden gefinancierd door de geneesmiddelenindustrie. Deze meta-analyse werd niet gesponsord.

Belangenvermenging: één van de auteurs ontving vergoedingen voor 'consultancy' en spreekbeurten en kreeg studiefondsen en reisvergoedingen van verschillende producenten van geneesmiddelen tegen obesitas.

Tabel: Gemiddeld gewichtsverlies (kg) (met 95% BI) en gemiddeld aantal personen (%) met 5% en 10% gewichtsverlies versus placebo na één jaar behandeling met orlistat, sibutramine en rimonabant (N: aantal studies per geneesmiddel).

Uitkomstmaat	Orlistat	Sibutramine	Rimonabant
Gewichtsverlies na één jaar	2,9 (2,5-3,2) kg (N=15)	4,2 (3,6-4,7) kg (N=8)	4,7 (4,1-5,3) kg (N=4)
Gewichtsverlies na één jaar bij diabetici	2,3 (1,6-3,0) kg (N=4)	4,9 (3,6-6,2) kg (N=3)	3,9 (3,2-4,6) kg (N=1)
5% gewichtsverlies	54% versus 33% (N=14)	55% versus 27% (N=7)	51% versus 18% (N=4)
10% gewichtsverlies	26% versus 14% (N=13)	28% versus 10% (N=7)	26% versus 7% (N=4)

Producten

Sibutramine: Reductil®

Rimonabant: Acomplia®

Orlistat: Xenical®

Methodologische beschouwingen

De inclusiecriteria voor dit literatuuronderzoek waren voldoende strikt omschreven om op een adequate manier het langetermijneffect (langer dan één jaar) van geneesmiddelen tegen obesitas te kunnen onderzoeken. Er was weinig variatie in de resultaten van de literatuurzoektocht, die werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (Kappa 0,95). Omdat bijna alle geïncludeerde studies een positief resultaat hebben, is volgens de auteurs publicatiebias mogelijk. Deze redenering is methodologisch onjuist. Wel moeten we opmerken dat de meeste studies door de farmaceutische industrie gefinancierd zijn, wat de kans verhoogt dat alleen de gunstige resultaten werden gepubliceerd. Alleen met orlistat waren er voldoende studies om een funnel plot uit te voeren; deze toonde de afwezigheid aan van kleinere studies met neutraal of ongunstig resultaat. De methodologische kwaliteit van de studies werd enkel kwalitatief beschreven met de **Verhagen Delphi lijst** en werd door de onderzoekers niet gescoord. In de meeste studies werden het randomisatieproces en de **concealment of allocation** niet beschreven. In geen enkele studie is vermeld of de effectbeoordelaars blind waren voor de interventie. Omwille van een belangrijke **attrition bias** (studieuitval 30% voor orlistat tot 40% voor rimonabant en sibutramine) is een vertekening van het werkelijke effect van de behandeling mogelijk.

Interpretatie van de resultaten

Het gemiddelde gewichtsverlies versus placebo was voor alle onderzochte geneesmiddelen na één jaar lager dan 5 tot 10%, dus lager dan de streefwaarde die wordt vooropgesteld door de huidige richtlijnen⁴. Gezien de BMI bij inclusie gemiddeld 35 kg/m² bedroeg, zullen de meeste patiënten dus obees blijven ondanks een bijkomende medicamenteuze behandeling. Uit de absolute cijfers, weergegeven in de forest plots, blijkt bovendien dat een kwart tot meer dan de helft van het uiteindelijke gewichtsverlies na één jaar het gevolg was van het hypocalorische dieet alleen. Slechts van vijf van de dertig studies zijn er resultaten na twee jaar bekend. Uit vier studies met orlistat en één met rimonabant bleek dat het gewichtsverlies versus placebo alleen behouden bleef als beide producten gedurende

twee jaar verder gegeven werden. Voor rimonabant bleek bovendien dat men in het tweede jaar bijkomend slechts 1,1 kg afviel tegenover 2,2 kg met placebo³. Het is onduidelijk hoe de verschillende veranderingen in het cardiovasculaire risicoprofiel de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op lange termijn zullen beïnvloeden. De klinische relevantie van een verminderde incidentie van type 2-diabetes met orlistat is onduidelijk. Er zouden 17 patiënten met gestoorde glucosetolerantie gedurende vier jaar met orlistat behandeld moeten worden om bij één patiënt diabetes te voorkomen⁵.

Ongewenste effecten

Het optreden van ongewenste effecten (verschillend voor de drie geneesmiddelen) was één van de voornaamste redenen waarom patiënten vroegtijdig de studie verlieten. De bloeddrukstijging met sibutramine spoort aan tot voorzichtigheid. De SCOUT-studie, die recent werd opgezet om het uiteindelijke effect van sibutramine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te onderzoeken, leverde echter tegenstrijdige resultaten op⁶. We moeten de definitieve resultaten van deze studie nog afwachten. Ook het optreden van psychiatrische stoornissen met rimonabant mag niet onderschat worden. In de meeste studies met rimonabant werden personen met psychiatrische aandoeningen uitgesloten. In de dagelijkse praktijk zal het aantal gevallen waarschijnlijk nog hoger uitvallen dan in studieverband.

Zie ook "Rimonabant: risico's bevestigd" op blz. 110.

Voor de praktijk

Het effect van geneesmiddelen werd enkel onderzocht bij gemotiveerde obese patiënten die tevens bereid waren om te starten met een hypocalorisch dieet. Slechts in de helft van de gevallen werd ook beweging aangemoedigd en slechts bij vier studies werden gedragsadviezen gegeven via een folder of video. De meta-analyse laat dus niet toe om de precieze plaats van medicatie binnen een multidisciplinaire aanpak te bepalen. Evenmin laat ze toe om een subgroep van patiënten af te lijnen die wel baat kan hebben bij een medicamenteuze behandeling⁵. In de NICE-richtlijn werd gekozen voor een gewichtsdaling van 5% na drie maanden als limiet om nog langer medicatie te geven⁷.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat sibutramine, orlistat of rimonabant kunnen bijdragen tot gewichtsverlies bij obese patiënten met een gemiddelde BMI van 35 bij wie een dieet niet volstaat. Het gewichtsverlies is echter gering, niet blijvend en moet worden afgewogen tegen de ongewenste effecten zoals bloeddrukstijging met sibutramine en psychiatrische problemen met rimonabant. Het effect op diabetes is onvoldoende onderzocht en het effect op harde eindpunten zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is onbekend.

1. Van Royen P. Behandeling van obesitas met orlistat. *Minerva* 1999;28(1):39-41.
2. Van Royen P. Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas. *Minerva* 2006;5(9):141-3.
3. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? *Minerva* 2006;5(9):138-40.
4. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35(3):118-140.

5. Behandeling van obesitas. *Transparantiefiche. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, juli 2007.*
6. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al; SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;23:2915-23.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. *NICE Clinical Guideline 43, December 2006.*